



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Curso de Mestrado Integrado em Medicina
Clínica Universitária de Pediatria

Nefrite túbulo intersticial glomerular e granulomatosa como manifestação extra-intestinal da Doença de Crohn

Aluna:
Orientadora:

Bárbara Tonilhas da Silva Morão
Dr^a Ana Paula Mourato

Ano lectivo 2015-2016

RESUMO

As manifestações extra-intestinais da Doença Inflamatória Intestinal (DII) afectam cerca de 25-35% das crianças e adultos e podem atingir vários órgãos ou sistemas. As manifestações renais estão descritas e são bem conhecidas, sendo as mais frequentes a nefrolitíase por cálculos de oxalato de cálcio, a uropatia obstrutiva e as fístulas enterovesicais. A nefrite túbulo intersticial (NTI) que surge em doentes com Doença de Crohn (DC) é frequentemente atribuída ao tratamento com aminosalicilatos, agentes que têm nefrotoxicidade conhecida. No entanto, surgem cada vez mais casos descritos na literatura de NTI em doentes não expostos ao tratamento com salicilatos ou que apresentam granulomas na biópsia renal, a maioria dos quais associada a uma glomerulopatia esclerosante. Estes achados não são sugestivos apenas da nefrotoxicidade classicamente associada aos salicilatos e apontam para a possibilidade da NTI glomerular e granulomatosa se tratar de uma manifestação extra-intestinal da DC. O presente caso clínico reporta a história de um rapaz, actualmente com 17 anos, com diagnóstico de DC e com NTI granulomatosa como manifestação extra-intestinal da doença. Este caso clínico pretende mostrar a importância do reconhecimento desta manifestação extra-intestinal que, apesar de não ser frequente, pode ter complicações e implicações graves, nomeadamente a doença renal terminal com necessidade de hemodiálise ou mesmo transplante renal.

ABSTRACT

The extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) occur in up to 25-35% of children and adults and can affect many organs and systems. The renal manifestations are described and are well known, the most frequent being nephrolithiasis due to calcium oxalate stones, obstructive uropathy and enterovesical fistula. The tubulointerstitial nephritis (TIN) that arises in patients with Crohn's disease (CD) is often attributed to treatment with aminosalicylates, which are known for their nephrotoxicity. However, there is an increasingly number of cases in the literature that describe TIN occurring in patients who were not exposed to treatment with salicylates or who have granulomas on renal biopsy, most of them also associated with a sclerosing glomerulonephritis. These findings are not suggestive of the classical nephrotoxicity associated with salicylates and point to the possibility of glomerular and granulomatous TIN being an extra-intestinal manifestation of CD. This case reports the story of a boy, now aged 17, diagnosed with CD who has glomerular and granulomatous TIN as an extra-intestinal manifestation of the disease. This case is intended to show the importance of recognizing this extraintestinal manifestation that, although not being frequent, can have serious complications and implications including end-stage renal disease requiring hemodialysis or even renal transplantation.

INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC), juntamente com a Colite Ulcerosa (CU) e com a Colite Indeterminada (CI), é um dos subtipos principais da Doença Inflamatória Intestinal (DII).¹

Neste trabalho, divido em 3 partes, começo por relatar um caso clínico de um rapaz de 17 anos com o diagnóstico de Doença de Crohn que apresenta uma manifestação extra-intestinal relativamente pouco frequente e possivelmente subdiagnosticada, a nefrite tubulo-intersticial glomerular e granulomatosa.

De seguida, vou descrever as generalidades da Doença de Crohn abordando diferentes tópicos, tal como consta no índice. Optei por dar mais destaque às manifestações extra-intestinais renais do que às restantes, dado o presente objectivo do trabalho.

Por fim, na terceira parte do trabalho, apresento a discussão do caso clínico, confrontando-o com casos semelhantes descritos na literatura.

PARTE 1 - CASO CLÍNICO

João PPG, 17 anos (nascido a 17/03/1998), caucasiano, natural e residente em Santarém, estudante (frequenta actualmente o 12ºano), referenciado à consulta de Gastroenterologia Pediátrica aos 13 anos de idade por quadro de diarreia com cerca de 1 mês de evolução.

Relativamente a antecedentes familiares, o avô paterno tem polipose intestinal e um tio materno faleceu com cancro colo-rectal aos 75 anos. Não existe consaguinidade na família nem história de doenças alérgicas ou de carácter heredo-familiar. Quanto aos antecedentes pessoais, a sua gestação foi planeada e vigiada, tendo tido um parto eutócico às 39 semanas sem intercorrências. Sem intolerâncias alimentares, tendo sido amamentado em exclusivo até ao 4º mês, iniciando nessa altura a diversificação alimentar que decorreu sem alterações. As imunizações estão atualizadas de acordo com o PNV, não tendo efectuado vacinas extra-plano, tendo tido um bom desenvolvimento estaturo-ponderal, com peso e altura no pertencil 50. Foi submetido a adenoidectomia aos 6 anos de idade, negando outras intervenções cirúrgicas ou internamentos anteriores, assim como alergias, traumatismos ou acidentes.

Há cerca de 4 anos, recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Santarém com um quadro caracterizado por diarreia com cerca de 1 mês de evolução, sem relação com a ingestão de alimentos, com dejeções por vezes misturadas com sangue vivo e sintomas de urgência na defecação. Apresentava igualmente dor abdominal, localizada nos quadrantes inferiores, tipo cólica, de intensidade 6/10, diurna e com discreto alívio após as dejeções. Referia também astenia, anorexia, episódios esporádicos de febre (até 39,5°C) e perda ponderal de cerca de 4kg num mês e meio. Negava dejeções com muco ou pús, assim como tenesmo. Foi na altura medicado com loperamida, metoclopramida e anti-piréticos.

Por manutenção do quadro, foi enviado para o Hospital de Santa Maria por suspeita de Doença Inflamatória Intestinal (DII), destacando-se dos exames analíticos efectuados na altura: VS 70mm, PCR 3,79mg/dL, Hb 11,9 g/dL; AST 21; ALT 15; GB 10700; N64,8%; plaquetas 477000; ureia 38 mg/dL; creatinina 1,0 mg/dL; LDH 160 U/L; fosfatase alcalina 169 U/L; gGT 19 U/L. A pesquisa de *Clostridium difficile* e *Yersinia enterocolitica* nas fezes, pesquisa de vírus e coproculturas foram negativas.

Perante o valor de creatinina, efectuou uma ecografia renal que não revelou alterações sugestivas de nefropatia.

Realizou a 13/12/2011 endoscopia digestiva alta (EDA), que evidenciou *"...mucosa esofágica com micronódulos dispersos distais sugestivos de esofagite eosinofílica"* e gastropatia com mucosa em *"pedra de calçada"*. O exame anátomo-patológico revelou no duodeno um *"...ligeiro infiltrado inflamatório, predominantemente linfoplasmocítico e com alguns eosinófilos"*, as biópsias gástricas *"...fragmentos de mucosa com gastrite crónica não activa, não se observando bacilos com as características de H. pylori"* e as esofágicas *"...fragmentos de musoca esofágica com esofagite ligeira, sem eosinofilia"*. Realizou igualmente colonoscopia que, apesar das más condições de preparação, mostrou: *"...mucosa hiperemiada coberta por inducto esbranquiçado, com apagamento do padrão vascular, sem soluções de continuidade ou neoformações de provável etiologia infecciosa ou DII"*. O exame anátomo-patológico revelou: *"...distorção ligeira e focal da arquitectura da mucosa; intenso infiltrado inflamatório difuso, linfo-plasmocitário (com agregados linfóides) e com eosinófilos e neutrófilos; erosões e abscessos de cripta, alterações degenerativas e regenerativas epiteliais. Sem granulomas ou microorganismos. Pesquisa de CMV negativa. Conclusão: processo inflamatório crónico, difuso, activo podendo corresponder a situação infecciosa ou a um primeiro episódio de DII"*.

Efectuou inicialmente terapêutica com dieta semi-elementar (Peptisorbe®), messalazina 1,5g/dia e prednisolona 40mg/dia, após teste de Mantoux negativo, durante 2 meses, iniciando posteriormente terapêutica imunossupressora com azatioprina 50mg/dia a 23/02/2012, com posterior desmame e interrupção da corticoterapia. Manteve tratamento com messalazina e azatioprina durante 15 meses, passando depois a monoterapia com azatioprina e dieta semi-elementar. Verificou-se remissão do quadro clínico cerca de 3 meses após início do tratamento.

Manteve-se sempre bem e assintomático, tendo efectuado ASCA e ANCA que foram negativos, assim como a observação oftalmológica e entero-RM (23/11/2012) que não apresentavam alterações sugestivas de DII em actividade.

A osteodensitometria realizada a 11/09/2013, revelou Z-score de -2,1 a nível da coluna lombar, correspondendo a um valor significativamente inferior ao esperado

para a idade, sexo e raça do doente, apesar de já estar a efectuar suplementação com cálcio e vitamina D desde o início da corticoterapia.

Por aparecimento de acne nódulo-quístico exuberante da face e região dorsal foi enviado à Consulta de Dermatologia, tendo sido medicado com isotretinoína, com melhoria e resolução das lesões.

Contudo, o controle analítico efectuado 6 meses após o início da terapêutica (no segundo ano de evolução da DII), revelou uma alteração da função renal (13/09/2013), com creatinina de 2,1mg/dL e ureia de 83mg/dL, associadas a um aumento da VS de 68mm. Foi então referenciado à Consulta de Nefrologia tendo efectuado ecografia renovesical que não apresentava alterações e biópsia renal (21/10/2013) que revelou: *"...achados compatíveis com glomerulopatia esclerosante (de etiologia não classificável) e intensa nefrite tubulo-intersticial crónica agudizada"*.

Suspendeu de imediato a terapêutica com isotretinoína e iniciou corticoterapia com deflazacort (2mg/kg/dia) que manteve durante 3 meses com redução e posterior suspensão (em Fevereiro de 2014), associada a azatioprina 50mg/dia.

Verificou-se redução transitória da creatininémia (valor mínimo 1,72mg/dL) com posterior estabilização em 2,3 mg/dL e repetiu biópsia renal 6 meses após a primeira (14/04/2014) que revelou: *"...glomérulos esclerosados e hialinizados; infiltrado inflamatório intersticial intenso e difuso, com predomínio de pequenos linfócitos e plasmócito e vários eosinófilos; granuloma de células epitelióides sem necrose, aparentemente em relação com a parede de um túbulo renal..."* achados sugestivos de *"nefrite tubulo-intersticial, em parte granulomatosa"*, sugerindo-se investigação de etiologias habitualmente associadas com este padrão lesional, nomeadamente infecções e medicamentos.

Um mês depois, a 19/05/2014, repetiu a colonoscopia com biópsia do cólon ascendente e transversal, que não revelou alterações significativas à parte alguma irregularidade da mucosa mas cujo exame anátomo-patológico identificou: *"...alguns granulomas epitelióides, sem necrose, não relacionados com destruição de criptas, com inflamação crónica activa e difusa da mucosa"*.

Efectuou o estudo da capacidade fagocítica dos neutrófilos e monócitos por citometria de fluxo que foi negativo, excluindo-se a Doença Granulomatosa Crónica. Realizou

também o teste de libertação de interferão gama (IGRA) e radiografia e tomografia computadorizada torácicas, que não revelaram alterações.

Por agravamento da função renal, aumentou a dose de azatioprina para 75mg/dia em Julho de 2014 (valores de creatinina de 2,38mg/dL, ureia de 70mg/dL e VS de 42mm a 05/06/2014).

Em Janeiro de 2015, apesar da estabilidade relativa do quadro a nível gastrointestinal apresentava queixas de maior cansaço e por persistência das alterações da função renal, com creatinina de 2,01mg/dL (1,88mg/dL em Dezembro 2014), ureia de 61mg/dL e calprotectina de 857ug/g, aumentou a dose de azatioprina para 100mg/dia em Fevereiro de 2015. Até Julho de 2015 não se tinha verificado melhoria do quadro clínico e laboratorial, altura em que se decide iniciar o tratamento com biológicos, nomeadamente adalimumab, mantendo a azatioprina durante mais 6 meses. Contudo, no controlo analítico efectuado a 11/09/2015, verificou-se uma melhoria significativa dos parâmetros inflamatórios, nomeadamente da VS (que passou para 21mm) e da calprotectina fecal (que passou de 4625ug/g para 995 ug/g), optando-se então por não iniciar o tratamento com biológicos e manter a azatioprina na mesma dosagem.

Actualmente, 4 anos após o diagnóstico, encontra-se clinicamente estável, medicado com azatioprina 100mg/dia e a fazer suplementação oral com colecalciferol, cálcio e ácido fólico. Apresenta atraso no desenvolvimento estatura-ponderal, com peso no percentil 10, altura no percentil 25 e estadio de Tanner A4G4. Refere por vezes artalgias nos membros inferiores, mais intensas nos joelhos, negando lesões cutâneas, aftas orais, alterações oculares, gastrointestinais, hepatobiliares ou urológicas. Apresenta laboratorialmente (27/11/2015) um valor de creatinina de 2,41 mg/dL, ureia de 74mg/dL, VS de 21mm e calprotectina fecal de 122ug/g. Na última osteodensitometria realizada em Julho de 2015, verificaram-se valores a corresponderem a um aumento significativo a nível da coluna vertebral e do colo do fémur, apesar de ainda serem inferiores ao esperado para a idade, raça e sexo.

O Índice de Actividade da Doença de Crohn (PCDAI) era de 37.5 no início da doença, equivalente a doença moderada a grave, sendo actualmente de 17.5, correspondendo a doença leve.

PARTE 2 - DOENÇA DE CROHN

1. A Doença de Crohn

A Doença de Crohn (DC) é uma doença sistémica imunomediada caracterizada pela existência de uma inflamação crónica que afecta preferencialmente o trato gastrointestinal mas que envolve frequentemente outros órgãos e sistemas, sendo as manifestações extra-intestinais uma parte fundamental da clínica e ocorrendo em até 35% das crianças e adultos.^{2,3}

A DII em idade pediátrica é caracterizada por diferenças a nível do fenótipo, incluindo o tipo de doença, a localização, o comportamento, a predominância entre géneros e o risco atribuído a factores genéticos, em comparação com a doença no adulto.⁴

2. Epidemiologia

A prevalência geral da DC situa-se entre 26.0 e 198.5 casos por 100.000 pessoas e a incidência entre 3.1 a 14.6 casos por 100.000 pessoas/ano.⁵ Existe um gradiente norte-sul no que diz respeito a estas taxas, verificado não só entre países como também dentro de cada país, em que as regiões do norte apresentam maiores valores.^{6,7} Este gradiente parece ser mais relevante para a DC, não se verificando na CU.⁸

No entanto, tem-se verificado um aumento da incidência em locais tradicionalmente consideradas como tendo baixa incidência, como o Sudeste da Europa, Ásia e África, o que parece estar relacionado com a adopção de um estilo de vida mais ocidental nestas regiões.^{6,9}

A DII é tradicionalmente descrita como tendo uma distribuição bi-modal, com um primeiro pico de incidência entre os 15 e os 25 anos e um segundo pico, menor que o primeiro, entre os 50 e os 70 anos.¹⁰ Esta distribuição também é mais evidente na DC.

A DII em idade pediátrica corresponde aproximadamente a 30% de todos os casos, sendo que 4% dos casos ocorrem antes dos 5 anos de idade.^{3,11}

Estudos recentes mostram que as taxa de incidência e de prevalência da DII em idade pediátrica estão a aumentar, principalmente à custa do aumento de incidência da

DC.¹²⁻¹⁵ Na DC pediátrica verifica-se uma predominância no sexo masculino, contrastando com a doença no adulto.¹⁶

Heyman et al. concluiu que a idade média no momento do diagnóstico da DII era cerca de 10 ± 4 anos e que apenas 29% apresentava história familiar.¹⁷ No mesmo estudo, a colite isolada foi observada mais frequentemente em crianças com menos de 8 anos e nesta faixa etária foi ainda mais frequente o diagnóstico de Colite Indeterminada (CI) e CU do que de DC, sugerindo que diagnóstico de CU predomina nas crianças mais novas e o de DC nas crianças mais velhas.¹⁷⁻¹⁹ Concluiu-se também que a proporção de casos de CI diminui com o avançar da idade.¹⁷

Nas crianças, comparando com os adultos, verifica-se também com maior frequência uma história familiar da doença, sugerindo que existe uma maior influência genética para que a doença se manifeste durante o período da infância.²⁰

3. Etiologia

A DC tem uma etiologia multifactorial, na qual participam tanto factores genéticos como factores ambientais¹.

Factores genéticos

A DII afecta agregados familiares e, quando comparados com a população geral, familiares de primeiro grau de indivíduos com DII têm 10 vezes maior risco de de terem doença concordante.^{21,22} Os filhos de indivíduos com DII têm o diagnóstico efectuado numa idade mais precoce e uma doença mais grave, sugerindo a existência de uma antecipação genética.²³

Estudos em gémeos revelaram uma concordância para DII de 35% em gémeos monozigóticos e de apenas 3% em gémeos dizigóticos, sendo em gémeos monozigóticos também demonstrada a existência de uma concordância fenotípica da doença em termos de localização, comportamento e idade do diagnóstico.^{24,25}

A prevalência da DII é maior nos Judeus do que nos outros grupos étnicos, sendo a descendência judaica um factor de risco independente para a doença.^{26,27}

Foram identificados 163 *loci* de susceptibilidade para a DII que conferem isoladamente e/ou em conjunto um maior risco para o desenvolvimento de DC e/ou CU.²⁸ Os conhecidos genes *IBD1*, *IL-23R* e *ATG16L1* estão relacionados com a

fisiopatologia da doença e, em particular, a identificação do gene *IBD1* (expresso nas células de Paneth) permitiu estabelecer uma ligação entre a resposta imunitária inata a componentes bacterianos e o desenvolvimento da doença.²⁹⁻³²

Doenças monogénicas raras que afectam o sistema imune intestinal e a função epitelial associam-se tipicamente à DII de início muito precoce (antes dos 6 anos de idade) e a fenótipos graves da doença, sendo que muitos dos genes implicados afectam a função de interleucinas e quimocinas como os genes *IL10*, *IL10RA*, *IL10RB* e *IL21*.³³

No entanto, apesar da evidente susceptibilidade genética, os *loci* de susceptibilidade para a DII explicam pouco mais do que 20% da hereditariedade da DC, o que juntamente com a relativamente baixa taxa de concordância em gémeos monozigóticos, mostra a importância de factores epigenéticos e ambientais para o desenvolvimento da doença.³⁴

Factores ambientais

Os factores ambientais estão, como já constatado, relacionados com um maior ou menor risco de desenvolvimento ou exacerbação da DII, como demonstrado na Tabela 1.³⁵⁻⁵⁶

Tabela 1 - Factores ambientais na DII			
	Tipo de DII	Doença de Crohn	Colite ulcerosa
Factor de risco			
Tabagismo		↑	↓
Apendicectomia (até aos 20 anos)		↑	↓
Dieta ocidental (gorduras saturadas)		↑↑	↑
Fibras, vitamina D		↓	↓
Amamentação		↓	↓
Gastroenterite infecciosa		↑	↑
Exposição precoce a AB antianaeróbios		↑↑	↑
Infeção por MAP		↑	↔
Infeção/vacina anti-Sarampo		↑*	↑*
AINES		↑	↑
Contraceptivos orais		↑	↑ (apenas fumadoras)
Legenda: ↑ - aumento do risco; ↓ - diminuição do risco; ↔ - sem alteração do risco; DII - Doença inflamatória intestinal; AB - antibiótico; MAP - Mycobacterium avium paratuberculosis;			
*Factor não totalmente comprovado			

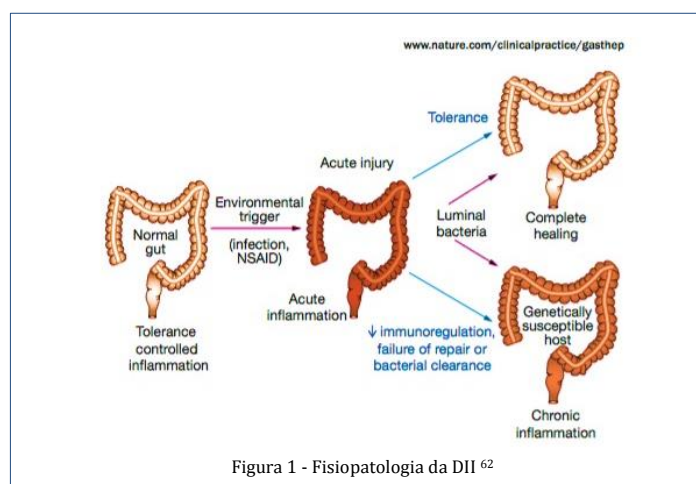
É descrita uma associação entre DC e disbiose, um desequilíbrio na microflora intestinal a favor de bactérias patogénicas que parece favorecer a inflamação da

mucosa intestinal e contribuir para o desenvolvimento da doença. Um estudo recente mostra a existência de maior abundância de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria* (sobretudo *Escherichia coli*) na microflora intestinal de crianças com DC quando comparadas com os controlos e que existe associação entre este desequilíbrio e a actividade da doença (de acordo com o índice PCDAI).⁵⁷⁻⁶⁰

O papel da microflora intestinal normal no desenvolvimento da DII é suportado por estudos em modelos animais, uma vez que modelos geneticamente susceptíveis não desenvolvem a doença quando criados num ambiente estéril.⁶¹

4. Fisiopatologia

A inflamação intestinal crónica resulta da interacção entre factores genéticos, imunológicos, microbiológicos e ambientais. A hipótese mais aceite é que a DII seja o resultado de uma agressiva resposta imunitária adquirida (mediada por células T) contra um subgrupo de bactérias entéricas comensais, que se desenvolve em indivíduos geneticamente susceptíveis e que é iniciada ou reactivada por factores ambientais.^{62,63}



Os factores ambientais ultrapassam de forma transitória a barreira da mucosa e estimulam respostas imunitárias ou alteram o balanço entre as bactérias patogénicas e as comensais, enquanto que as alterações genéticas alteram a função de barreira da mucosa, a regulação do sistema imunitário inato e a *clearence* bacteriana.^{62,64}

O sistema imunitário adquirido, apesar de não iniciar a resposta inflamatória, é responsável pela sua mediação e perpetuação, predominando na DC respostas imunitárias do tipo Th1, mediadas pelo INF- γ .⁶²⁻⁶⁵ Uma outra resposta que se verifica

na DC é a do tipo Th17, mediada pelas citocinas IL-17, cuja produção é estimulada pela libertação de IL-6, TGF β e IL-23, pelas células do sistema imunitário inato e pelas células apresentadoras de antígenos.^{62,64}

Assim, perante uma incapacidade em eliminar o agente patogénico ou de gerar tolerância imunitária, são activadas respostas de células T contra as bactérias comensais, gerando uma inflamação intestinal crónica e recidivante (figura 1).⁶²

Histopatologia

A DC tem a particularidade de poder envolver, de forma segmentar, qualquer porção do trato gastrointestinal com uma inflamação da mucosa tipicamente transmural.⁶⁴

A lesão inicial da DC corresponde a uma ulceração aftosa, geralmente sobre um folículo linfóide e limitada à mucosa, evoluindo posteriormente para fissuras longitudinais profundas, originando a aparência "em pedra-de-calçada" da mucosa. A inflamação profunda provoca fístulas, espessamento e endurecimento da parede e a formação de estenoses e densificação da gordura mesentérica.⁶⁶ Tratando-se de uma inflamação crónica, factores que indiciam cronicidade da lesão incluem, a distorção arquitectural das vilosidades e das criptas e a metaplasia pseudo-pilórica (substituição das criptas intestinais por glândulas mucosas).⁶⁶

Os granulomas não caseosos (grupos de histiócitos epitelióides, com ou sem células gigantes) são achados característicos da DC e estão presentes em cerca de 50% das peças operatórias, sendo aqueles que se localizam na submucosa ou que estão afastados do local de inflamação activa os mais sugestivos de DC.^{64,66}

5. Classificação

O fenótipo da DC pediátrica apresenta características dinâmicas, como a alteração do local e comportamento da doença ao longo do tempo, assim como atraso de crescimento. Este aspecto é tido em conta no sistema de classificação de Paris, que surge a partir de uma modificação da classificação de Montreal dos adultos para ser aplicada na população pediátrica.⁶⁷ Nesta classificação, a doença é classificada em termos de localização, comportamento, idade do diagnóstico e efeito sobre o crescimento (tabela 1 em anexo).

A gravidade da DC pode ser avaliada através de um índice específico denominado PCDAI (*Pediatric Crohn's Disease Activity Index*), tendo esta importância não só em termos de tratamento como também de prognóstico (tabela 2 em anexo).⁶⁸

6. Manifestações clínicas

Sintomas gastrointestinais

A forma de apresentação da doença é determinada pela localização e extensão da mesma. Cerca de 50-70% das crianças com DC apresenta-se com doença envolvendo o íleon terminal, com mais de metade a ter também envolvimento do cólon (geralmente a porção ascendente); 10 a 20% tem doença isolada do cólon e 10-15% tem envolvimento difuso do intestino delgado. A inflamação gastroduodenal pode ser encontrada em 30-40% dos doentes com DC, mas a doença gastroduodenal isolada é rara (menos de 5%).^{3,66,69,70}

A DC com envolvimento do intestino delgado apresenta-se geralmente com evidência de má absorção, incluindo diarreia, dor abdominal, atraso de crescimento, perda de peso e anorexia.³ Sintomas inespecíficos como perda de peso, febre e cansaço são também relativamente frequentes.⁷¹

A DC que envolve o cólon pode ser clinicamente indistinguível da CU, com sintomas de diarreia mucopurulenta, hematoquézias, dor abdominal e urgência na defecação.³

Tal como nos adultos, a doença perianal continua a ser uma manifestação característica da DC, podendo mesmo ser a única manifestação e inclui pólipos fibroepiteliais, fissuras, abscessos e fístulas.^{3,66,72} Aproximadamente 10% das crianças e adolescentes diagnosticados com DC têm fistulas perianais e/ou abscessos, sendo sinais indicativos da sua presença a defecação dolorosa, rectorragias e dor perirectal.^{3,73}

Atraso de crescimento e défice nutricional

Uma particularidade da DII em idade pediátrica é o facto desta comprometer o crescimento e a maturação sexual. O atraso de crescimento linear está presente em até 85% das crianças e adolescentes com DC no momento do diagnóstico, podendo preceder o diagnóstico da doença durante anos, tendo como principal causa um estado de desnutrição crónica^{16,74-78}

A diminuição da ingesta (por vezes apenas pelo receio de exacerbar os sintomas intestinais), a má absorção de nutrientes, a enteropatia com perda de proteínas e a corticoterapia contribuem para o défice de nutrientes.⁷⁹ A DC que afecta o intestino delgado pode também resultar em malabsorção de ferro, zinco, folato ou vitamina B12.³ Para além da desnutrição, soma-se o efeito directo de citocinas, nomeadamente TNF α e IL-6 que têm acção inibidora sobre a IGF-1, efeitos da terapêutica com corticoesteróides, que inibem a GH e IGF-1, assim como factores genéticos, nomeadamente polimorfismos da proteína NOD2/CARD15.⁷⁸

Sintomas psicológicos

Quando comparadas com crianças saudáveis, as crianças com DII estão em maior risco de terem dificuldades no funcionamento comportamental e emocional, particularmente depressão e ansiedade e no funcionamento social, tendo também mais problemas de auto-estima.⁸⁰

Risco de Cancro

Existe um aumento do risco de cancro em doentes com DC, incluindo adenocarcinoma do intestino delgado e cancro do cólon, sobretudo nas crianças e adolescentes com DC diagnosticada antes dos 25 anos de idade e naquelas com pancolite.⁷⁰

7. Manifestações extraintestinais

Como doença sistémica que é, a DII pode afectar vários órgãos e sistemas originando as manifestações extraintestinais, podendo-se reconhecer diferentes tipos.

Há manifestações que se encontram intimamente relacionadas com a actividade inflamatória a nível intestinal e que respondem ao tratamento médico ou cirúrgico da DC, sendo provavelmente imunomediadas e consideradas como manifestações primárias da doença.^{2,81} Estas manifestações reactivas ou "associadas à colite" incluem manifestações reumatológicas, muco-cutâneas e oculares (como a artrite, o eritema nodoso, o pioderma gangrenoso, a estomatite aftosa e a irite/uveíte) e são mais frequentes na DC que tem envolvimento do cólon, em comparação com a forma da doença limitada ao intestino delgado.^{2,81,82}

Outras manifestações, apesar de também serem imunomediadas, seguem um curso independente da doença intestinal e consistem apenas em doenças auto-imunes que surgem associadas à DII, como a espondilite anquilosante, a cirrose biliar primária e a tiroidite auto-imune.²

Existem também manifestações que são decorrentes da fisiopatologia da doença intestinal e que incluem malabsorção, litíase vesicular, litíase renal, hidronefrose não calculosa e hidroureter.⁸¹ Estas manifestações relacionam-se com a gravidade da doença a nível do intestino delgado, sendo mais frequentes na doença com envolvimento desta porção do intestino e persistem na ausência de inflamação intestinal.⁸¹

Outras manifestações devem-se a complicações secundárias resultantes da desnutrição, inflamação crónica ou efeitos adversos do tratamento.²

As manifestações extraintestinais afectam 25-35% das crianças e adultos com DII e parecem ser mais frequentes na DC.^{3,83} No entanto, quando o conceito de manifestação extra-intestinal é mais abrangente e inclui efeitos secundários sistémicos da actividade da doença (como atraso de crescimento, défices nutricionais, anemia, diminuição da densidade mineral óssea e cansaço) quase 100% dos doentes apresentam alguma anomalia além do tracto gastrointestinal.^{84,85}

Enquanto nos adultos estas manifestações tendem a ser concomitantes com exacerbações da doença, nas crianças elas podem preceder o início dos sintomas gastrointestinais durante anos.⁷⁰ Um estudo coorte com doentes pediátricos mostra que as manifestações extra-intestinais estão presentes antes do diagnóstico de DII em cerca de 10%, sendo as mais frequentes a artrite e a estomatite aftosa e que cerca de 30% vão ter pelo menos uma manifestação extraintestinal nos 15 anos após o diagnóstico, sendo a osteopénia a mais comum.⁸³

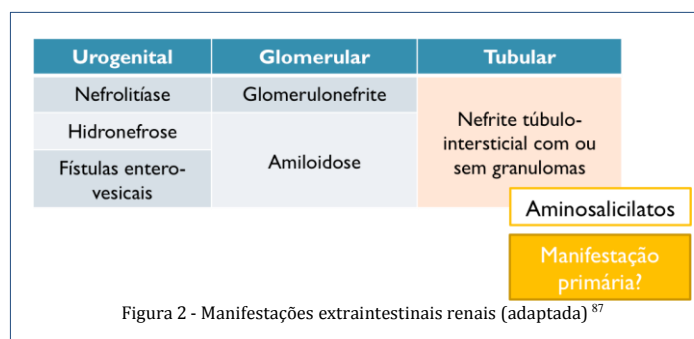
Existem diferenças na frequência de algumas manifestações consoante o tipo de DII, sendo a artralgia, a estomatite aftosa e o eritema nodoso as manifestações mais comuns da DC e a colangite esclerosante primária mais frequente na CU.⁸⁵ As manifestações extraintestinais encontram-se sumarizadas na Tabela 3.

Tabela 3 - Manifestações extra-intestinais (adaptada) ^{69,70,86}		
Órgão/sistema	Manifestação	
Geral	Febre Fadiga	Perda de peso Anorexia
Músculo-esquelético	Osteoporose/osteopénia Artralgia/artrite	Espondilite anquilosante
Pele	Eritema nodoso Pioderma gangrenoso	Doença perianal Doença de Crohn metastática
Boca	Queilite	Estomatite aftosa
Olhos	Uveíte Episclerite	Conjuntivite
Hematológico	Anemia (multifactorial)	Trombocitose
Crescimento/Sistema endócrino	Atraso de crescimento	Atraso do desenvolvimento pubertário
Renais	Nefrolitíase Hidronefrose obstrutiva Fístula enterovesical Infecção do trato urinário	Amiloidose Nefrite túbulo-intersticial (com/sem granulomas)
Fígado	Colangite esclerosante primária	Hepatite Colelitíase
Pulmões	Vasculite pulmonar	Alveolite fibrosante
Vascular	Vasculite	Trombose (pulmonar, membros, cerebrovascular)
Pâncreas	Pancreatite	

Manifestações renais

No âmbito deste trabalho, é importante destacar as alterações a nível renal (figura 2). As manifestações urogenitais incluem a nefrolitíase, a uropatia obstrutiva com hidronefrose e as fistulas enterovesicais, sendo resultantes do processo fisiopatológico da DII subjacente.^{3,69,79,87}

A nível glomerular, apesar de raras, estão descritas a ocorrência de glomerulonefrite com deposição de imunocomplexos IgA e a amiloidose sistémica, sendo esta última mais frequente na DC com envolvimento do cólon.⁸⁷⁻⁸⁹



Há também manifestações renais localizadas a nível tubular, nomeadamente a nefrite túbulo-intersticial, com ou sem granulomas associados.⁸⁷ De facto, a nefrite túbulo-intersticial crónica é muitas vezes secundária ao tratamento da DC com salicilatos,

com nefrotoxicidade conhecida.⁹⁰ No entanto, surgem cada vez mais casos que sugerem que a nefrite túbulo-intersticial pode também ser uma manifestação primária da DC e não apenas uma complicação da terapêutica, distinguindo-se pela presença de granulomas no parênquima renal ou por um envolvimento glomerular adicional.⁹¹⁻⁹⁸

8. Diagnóstico

O aparecimento da doença em crianças mais novas assim como a dor abdominal e perda de peso insidiosos contribuem para um atraso no diagnóstico de 5 meses, em média.^{16,70,72}

Não existem critérios específicos para o diagnóstico de DII, sendo este efectuado com base nas manifestações clínicas já descritas, com ou sem alterações laboratoriais, associadas a alterações características nos exames imagiológicos e endoscópicos, incluindo uma análise anátomo-patológica.

O aumento dos parâmetros inflamatórios é um achado frequente nos exames laboratoriais, nomeadamente da velocidade de sedimentação, proteína C-reactiva e contagem de plaquetas.^{99,100} É importante determinar o valor de albumina e do painel do ferro para se avaliar o estado nutricional/absortivo do doente.⁷² Os anticorpos ASCA e ANCA são marcadores serológico altamente específicos para a DC e CU, respectivamente.¹⁰¹ Para além da importância em termos de diagnóstico, a medição inicial dos níveis séricos de ASCA permite estimar o risco de desenvolvimento de complicações precoces da doença e implementar estratégias preventivas com potencial de modificar o curso da doença nas crianças mais susceptíveis.¹⁰²

O aumento da calprotectina fecal associa-se fortemente à presença de DII em crianças com sintomas gastrointestinais, podendo ser usada para seleccionar doentes que devem efectuar colonoscopia para confirmar o diagnóstico de DII.^{103,104} Devem também ser realizados estudos fecais para pesquisar a presença de malabsorção ou etiologia infecciosa, nomeadamente culturas de *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli O157:H7* e *Campylobacter*.^{70,72}

A avaliação endoscópica com realização de biópsias constitui o *gold standart* do diagnóstico de DII.¹⁰⁵ A colonoscopia total com entubação ileal é o exame padrão da DII, permitindo a observação da mucosa do cólon e do íleon terminal e a realização de biópsias, estabelecendo a distinção entre CU e DC com envolvimento do cólon.¹⁰⁶

As características macroscópicas e microscópicas da DC pediátrica encontram-se descritas na tabela 4.¹⁰⁷

Tabela 4 - Características macroscópicas e microscópicas típicas da DC pediátrica não tratada ¹⁰⁷	
Achados macroscópicos	Achados microscópicos
<ul style="list-style-type: none"> ○ Ulceração aftosa, linear ou serpiginosa ○ Aspecto em "pedra-de-calçada" ○ Estenose do intestino com dilatação pré-estenótica ○ Espessamento da parede intestinal com estreitamento do lúmen (imagiologia/cirurgia) ○ Lesões peri-anais: fístulas, abscessos, estenose anal, úlceras anais, pólipos fibroepiteliais volumosos e inflamados ○ Envolvimento descontínuo da mucosa ○ Úlceras jejunais ou ileais 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Granulomas não caseosos (afastados de zonas com ruptura de criptas) ○ Inflamação focal crónica ○ Infiltrado inflamatório transmural ○ Fibrose da submucosa

A presença de granulomas na biópsia ou a presença de lesões além do cólon é suficiente para fazer o diagnóstico de DC, num caso que seria de outro modo diagnosticado como CU ou CI.¹⁰⁷ Os granulomas são mais comuns na DC pediátrica do que na DC do adulto e tendem a regredir, estando frequentemente ausentes na peça operatória, caso seja realizada uma cirurgia futura.¹⁰⁸

As diferenças entre a DC e CU encontram-se sumarizadas na tabela 5.^{106,109}

Tabela 5 - diferenciação entre DC e CU ^{106,109}	
Achados endoscópicos	
Colite Ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> ○ Envolvimento do recto ○ Envolvimento contínuo e uniforme da mucosa ○ Perda do padrão vascular ○ Eritema difuso ○ Granulosidade da mucosa ○ Íleon terminal normal
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> ○ Recto poupado ○ Envolvimento descontínuo da mucosa, com áreas sem lesões ○ Úlceras aftosas ○ Mucosa em "pedra de calçada" ○ Úlceras lineares ou serpiginosas ○ Fístulas ○ Ulceração do íleon terminal
Achados histológicos	
Colite Ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> ○ Colite crónica ou crónica activa - distorção da arquitectura das criptas, linfoplasmocitose basal, metaplasia das células de Paneth distais ○ Inflamação limitada à mucosa ○ Envolvimento contínuo, incluindo o recto ○ Sem envolvimento extra-cólico
Doença de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ileíte ou colite crónicas ou crónicas activas - achados no cólon semelhantes aos da CU mas com envolvimento descontínuo; achados no íleon incluem ileíte activa, distorção das criptas, metaplasia pilórica ○ Granulomas não caseosos (não adjacentes a criptas) ○ Inflamação descontínua, com zonas de mucosa normal ○ Fissuras, úlceras, estenoses e fístulas

Os achados na endoscopia digestiva alta (EDA) são frequentemente inespecíficos, no entanto acrescentam informação adicional no doente com doença indeterminada no cólon (especialmente se forem detectados granulomas) e permite despistar outras possíveis causas de sangue nas fezes como gastrite, duodenite e doença ulcerosa péptica.^{70,72}

A ecografia abdominal é cada vez mais utilizada na DC pediátrica como primeira linha de exames imagiológicos, sendo o sinal mais sugestivo de DII o espessamento da parede intestinal.¹¹⁰ Estudos de contraste como o trânsito gastro-esófago-duodenal e o enema baritado permitem avaliar o segmento proximal e distal do trato gastrointestinal, respectivamente, detectando lesões da mucosa, estenoses ou fístulas.⁷⁰

Excepto nos casos em que o diagnóstico de CU está confirmado, deve ser sempre feita uma avaliação do intestino delgado através da realização de uma enteroscopia ou de enterografias por tomografia computadorizada (entero-TC) ou por ressonância magnética (entero-RM).^{70,72}

A tomografia computadorizada ou a ressonância magnética abdomino-pélvica são úteis na apresentação aguda de sintomas e avaliam tanto a presença de doença intestinal como extraintestinal, como abscessos e fístulas.^{70,111} As principais características tomográficas da CU e da DC encontram-se sumarizadas na tabela 6.

Tabela 6 ¹¹¹		Achados imagiológicos na TC e RM sugestivos de CU ou DC
Colite Ulcerosa	o	<ul style="list-style-type: none"> o Espessamento mural <1.5cm o Ausência de espessamento da parede do intestino delgado o Aumento da gordura peri-rectal e peri-sagrada o Imagem do recto em alvo (mucosite) o Linfadenopatias
Doença de Crohn	o	<ul style="list-style-type: none"> o Espessamento mural >2cm o Envolvimento do intestino delgado o Hipersinal da gordura mesentérica o Doença perianal o Abscessos, fístulas e adenopatias

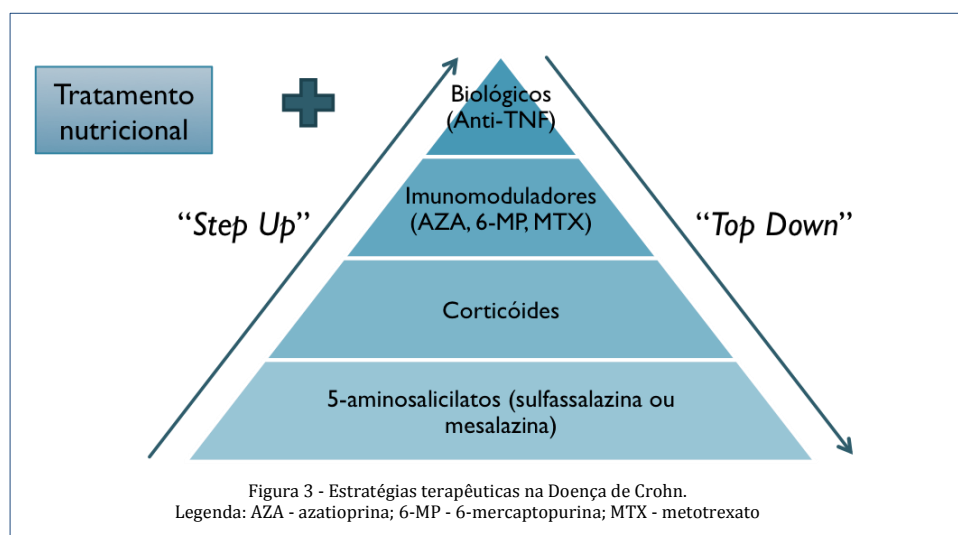
Por fim, o diagnóstico de colite indeterminada só pode ser feito após uma avaliação diagnóstica exaustiva.⁷²

9. Tratamento

Os objectivos do tratamento na DC pediátrica são não só a obtenção e manutenção da remissão clínica da doença (através do alívio sintomático, optimização do crescimento e desenvolvimento pubertário e psicossocial, melhoria da qualidade de vida e prevenção de complicações com o mínimo de efeitos adversos possível), como também a cicatrização completa da mucosa para evitar a formação de fístulas, estenose, perfuração, translocação de bactérias e hemorragia.^{70,72,112,113} Esta cicatrização tem o potencial de alterar a história natural da doença, reduzindo não só o risco de futuras complicações como a necessidade de cirurgia, melhorando significativamente a qualidade de vida dos doentes.^{72,112}

O tratamento é efectuado com base na localização, gravidade e complicações da doença, consistindo o tratamento médico *standard* numa aproximação sequencial ("step up") ao uso de fármacos imunomoduladores e biológicos (figura 3).^{70,72,112,113}

Numa nova estratégia terapêutica ("top-down"), os fármacos biológicos, mais eficazes na doença inaugural grave e complicada, passam a ser utilizados numa fase precoce da doença, de forma a prevenir a sua progressão e morbilidade, alterando assim a sua história natural.¹¹³



Tendo em conta os efeitos adversos a longo prazo ainda incertos do uso de biológicos, devem ser reconhecidos potenciais factores preditores de mau prognóstico e adoptar uma estratégia de "top down" nestes doentes, estando indicado como primeira linha o uso de anti-TNF.^{112,114} São considerados potenciais factores preditores de uma má evolução clínica da DC pediátrica a presença de ulcerações profundas na endoscopia, doença grave persistente apesar do tratamento adequado, doença extensa (pan-

entérica), atraso de crescimento grave (z score de altura >-2.5), osteoporose grave, doença estenosante e penetrante na apresentação e doença peri-anal grave.^{67,107,112}

Tratamento nutricional

O tratamento nutricional é transversal a todos estes doentes. Em crianças e adolescentes que não terminaram o seu crescimento, a alimentação entérica exclusiva (AEE), durante 6 a 8 semanas, é a 1ª linha para o tratamento de indução da remissão clínica na doença ligeira a moderada, sendo esta uma característica única da DC pediátrica.^{72,112}

A AEE é tão eficaz como a corticoterapia na indução da remissão clínica, sendo mesmo superior no que diz respeito à cicatrização de lesões e manutenção da remissão clínica. Tem ainda um efeito benéfico no crescimento e desenvolvimento da criança, evitando os efeitos adversos dos corticóides.^{112,115-117}

Tratamento cirúrgico

Para além do tratamento médico, muitas crianças acabam por necessitar também de tratamento cirúrgico. Indicações frequentes para cirurgia na DC incluem doença fistulizante perianal, ressecção de estenoses fibróticas e abscessos refractários ao tratamento médico¹¹⁸.

10. Prognóstico - história natural da doença

A DC pediátrica é mais agressiva do que no adulto relativamente à sua actividade e à necessidade de tratamentos mais agressivos com uso de imunossuppressores, independentemente da sua localização.^{119,120} Uma vez que a doença surge mais precocemente do que a doença do adulto, existe um maior período de evolução da mesma, surgindo as suas complicações inevitavelmente mais cedo.¹¹⁹

A maioria das crianças com DC acabará por desenvolver uma complicação perfurante ou estenosante, ocorrendo também as manifestações extraintestinais com maior prevalência nas crianças.^{121,122} Na DII pediátrica o atraso de crescimento é mais frequente na DC e verifica-se por vezes uma reclassificação da doença de CI, ou mesmo de CU, para DC ao longo do tempo.¹²³

A DC, apesar de se associar a maiores taxas de hospitalização e necessidade de cirurgia do que a CU, apresenta um baixo risco de cancro e a taxa de mortalidade continua a ser reduzida nesta população.¹²³

PARTE 3 - DISCUSSÃO

Existem na literatura 28 casos descritos de nefrite túbulo-intersticial (NTI) em doentes com DC, 26 confirmados por biópsia renal e 2 casos suspeitos pela presença de insuficiência renal com eosinofilúria (tabela 7).

Dada a reduzida incidência da NTI em doentes com DC e o uso frequente de aminosalicilatos (com nefrotoxicidade conhecida) no tratamento da doença é comum que os doentes que desenvolvem NTI tenham exposição actual ou prévia a estes fármacos, que acabam por ser a presumível causa da nefropatia crónica.^{87,90,91} Para além deste aspecto, pode estar igualmente presente a infiltração de eosinófilos na biópsia renal que, embora seja tipicamente descrita na NTI associada a fármacos, constitui um achado inespecífico.¹²⁴ A incidência da NTI é máxima durante o primeiro ano de tratamento e geralmente ocorre uma melhoria da função renal após descontinuação do fármaco que, caso não ocorra, o tratamento com corticóides poderá ser útil.¹²⁵

No entanto, existem 15 casos descritos cuja biópsia renal revela, para além da NTI, a presença de granulomas não caseosos e/ou atingimento glomerular, achados que não se observam na NTI clássica associada aos salicilatos; de facto, em 10 destes casos não houve exposição prévia a aminosalicilatos. Este envolvimento glomerular e granulomatoso encontrava-se presente simultaneamente em 8 casos, estando a componente glomerular presente isoladamente em 5 casos e a componente granulomatosa em 2 deles. Verificam-se, contudo, 3 casos de NTI sem exposição prévia a aminosalicilatos e cuja biópsia renal não demonstrou nenhuma destas alterações, podendo corresponder a situações em que, com o seguimento do doente, estas acabariam por se manifestar.

O facto de existirem granulomas não caseosos no rim aponta para um possível mecanismo imunopatológico comum com a DC, sugerindo que a NTI granulomatosa pode ser uma manifestação extraintestinal da DC. Por outro lado, não existem casos descritos de NTI granulomatosa, nem de alterações esclerosantes e hialinizantes glomerulares e periglomerulares descritas na NTI associada aos aminossalicilatos.⁹¹⁻

98,126

Tabela 7 (adaptada ^{87,91-98,125,127}) - Casos de NTI descritos na Doença de Crohn						
	Idade no diagnóstico (anos)	Sexo	Função renal (apresentação)	Tratamento com 5-ASA na apresentação	Histologia do rim	Função renal (período de seguimento)
Larchet <i>et al.</i> (1988)	11	F	Cr 1.7 mg/dL	Sim	NTI	CrS 2.7 mg/dL aos 6 anos
Behrens and Ruder (1992)	11	M	Cr 2.3 mg/dL	Sim	NTI	CLCr 34ml/min (duração ND)
Archimandritis and Weetch (1993)	22	M	CLCr 44ml/min	Não	NTIGG	CLCr 29ml/min aos 6,5 anos
Witte <i>et al.</i> (1994)	22	M	Cr 6.3 mg/dL	Sim	NTI	CrS 2.9 mg/dL aos 3 anos
Wilcox <i>et al.</i> (1996)	71	M	Cr 3.1 mg/dL	Sim	NTI	CrS 1.9 mg/dL após 1 ano
World <i>et al.</i> (1996)	31	M	Cr 3.9 mg/dL	Sim	NTI	CrS 2.9 mg/dL aos 1,5 anos
Hamling <i>et al.</i> (1997)	34	F	Cr 1.8 mg/dL	Sim	NTI	CrS 0.8 mg/dL aos 5 anos
Calvino <i>et al.</i> (1998)	22	F	Cr 2.5 mg/dL	Sim	NTI	CrS 1.6 mg/dL aos 2 anos
Baumer <i>et al.</i> (1999)	21	F	Cr 4.5 mg/dL	Sim	NTIGG	DRCT aos 4 anos
Tovbin <i>et al.</i> (2000)	57	M	Cr 4.1 mg/dL	Não	NTI, amiloidose	Não realizado
Benador <i>et al.</i> (2000)	16	F	Cr 2.5 mg/dL	Sim	ND eosinofilúria	CrS 3.0 mg/dL aos 5 meses
	14	M	Cr 1.4 mg/dL	Sim	ND eosinofilúria	CrS 1.1 mg/dL aos 6 meses
Margetts <i>et al.</i> (2001)	48	F	Cr 1.8 mg/dL	Sim	NTI	CrS 4.5 mg/dL (duração ND)
Izzedine <i>et al.</i> (2002)	24	F	Cr 3.5 mg/dL	Não	NTI e glomerular	DRCT aos 3 anos
	27	M	Cr 5.4 mg/dL	Não	NTI e glomerular	DRCT aos 4 anos
	21	M	Cr 1.8 mg/dL	Não	NTI	CrS 1.6 mg/dL aos 6 anos
	21	M	Cr 2.6 mg/dL	Não	NTI e glomerular	DRCT aos 10 anos; transplante
Mahmood <i>et al.</i> (2004)	41	F	ND	Sim	NTIGG	ND
Marcus <i>et al.</i> (2008)	16	F	Cr 2,5 mg/dL	Não	NTIGG	TFGe 35 CrS 2,1g/dL após 1 ano
	11	F	Cr 1,9 mg/dL	Não	NTI e glomerular	TFGe 39 CrS 2,1g/dL após 1 ano
Unal <i>et al.</i> (2008)	43	M	Cr 2.6 mg/dL	Sim	NTI e granulomatosa	CrS 2.1 mg/dL aos 4 anos
Waters AM <i>et al.</i> (2008)	12	M	Cr 1.8 mg/dL	Não	NTI glomerular	CrS 1.9 mg/dL aos 30 meses
	17	M	Cr 1.6 mg/dL	Não (descontinuou 3M antes)	NTIGG	CrS 1.7 mg/dL aos 9 meses
Shahrani Muhammad <i>et al.</i> (2010)	14	M	Cr 1.5mg/dL	Não	NTI	CrS 1.1mg/dL aos 21 meses
Hall <i>et al.</i> (2011)	18	F	Cr 1.8 mg/dL	Não	NTIGG	CrS 1.2 mg/dL aos 2 anos
Colvin <i>et al.</i> (2014)	23	M	Cr 2.3 mg/dL	Sim	NTIGG	CrS 1.1 mg/dL aos 2 anos
Saha <i>et al.</i> (2014)	17	M	Cr 4.5 mg/dL	Não	NTI e granulomatosa	TFGe 18 aos 2 anos
Polci <i>et al.</i> (2012)	49	F	Cr 2.9 mg/dL	Sim	NTIGG	TSR iniciada 1 ano após biópsia

Legenda: F - feminino; M - masculino; NTIC - nefrite túbulo-intersticial crônica; NTIGG - nefrite túbulo-intersticial glomerular e granulomatosa Cr - creatinina sérica; TFGe (ml/min/1,73m2)- taxa de filtração glomerular estimada; CLCr - depuração da creatinina; ND - não disponível; TSR - terapia de substituição renal; DRCT - doença renal crônica terminal

No nosso caso clínico apresentamos um adolescente com DC, com a particularidade do diagnóstico definitivo desta só ter sido feito após 2 anos de evolução da doença, altura em que se repete a colonoscopia e se detectam na biópsia, granulomas epitelióides sem necrose não relacionados com destruição de criptas. A doença foi inicialmente controlada com messalazina e azatioprina durante 15 meses.

No segundo ano de evolução da doença, é detectada insuficiência renal com uma creatinina sérica de 2,1mg/dL (creatinina basal de 1,0mg/dL). Nesta altura, o doente estava sob tratamento com isotretinoína oral durante 6 meses pelo aparecimento de acne e tinha descontinuado a messalazina há 5 meses por aparente estabilidade clínica.

Apesar da exposição prévia a messalazina, o doente já não estava sob tratamento com a mesma quando se detectou o aumento da creatinina sérica e esta nunca normalizou mesmo com a corticoterapia, o que não é muito sugestivo de NTI associada aos salicilatos. Pelo mesmo motivo, apesar de descrita a ocorrência de NTI secundária aos fármacos azatioprina e isotretinoína, o nosso caso clínico não é sugestivo desse diagnóstico.^{91,128}

Por outro lado, a presença de um granuloma não caseoso na biópsia renal, semelhante aos achados da biópsia intestinal, juntamente com o achado da glomerulopatia esclerosante e hialinizante na biópsia renal, sugere que a NTI glomerular e granulomatosa (NTIGG) se trate de uma manifestação extra-intestinal da doença e não secundária ao uso de salicilatos. Pode haver granulomas na NTI induzida por fármacos, no entanto estes são geralmente mal definidos e pouco organizados, com muitos eosinófilos e neutrófilos.¹²⁴

A creatinina basal de 1.0 mg/dL que o doente inicialmente apresentava foi na altura interpretada como resultado de desidratação, no contexto de diarreia crónica. No entanto, por este valor ser relativamente elevado, foi realizada ecografia renal para exclusão de patologia renal significativa. Analisando agora de forma retrospectiva, este valor de creatinina poderia já traduzir algum envolvimento renal da sua doença sob a forma de nefrite túbulo intersticial em estadio inicial.

No diagnóstico diferencial com a sarcoidose e a tuberculose, foi realizada uma tomografia computadorizada torácica e teste de IGRA, que não revelaram qualquer alteração, tornando estas hipóteses diagnósticas muito improváveis. Uma tríade

diagnóstica com valor preditivo positivo de 100% para a sarcoidose, consiste numa razão CD4:CD8 maior que 4:1, uma percentagem de linfócitos $\geq 16\%$ no lavado bronco-alveolar e uma biópsia transbrônquica demonstrando a presença de granulomas não caseosos¹²⁹; no entanto, no nosso caso clínico, não foi efectuado lavado bronco-alveolar ou os outros testes diagnósticos, dada a ausência de alterações pulmonares e pela plausibilidade do diagnóstico de NTI glomerular e granulomatosa como manifestação extra-intestinal da DC.

Em todos os casos descritos^{87,91-97,125,127} é proposto que a NTI com infiltrado predominantemente linfocitário, associada a glomerulopatia esclerosante e/ou com granulomas não caseosos na biópsia renal se trata de uma manifestação extraintestinal da DC, sendo estes achados semelhantes aos do nosso caso clínico.

O primeiro caso publicado de NTIGG na DC foi num doente que nunca tinha sido exposto a aminosalicilatos e que teve uma melhoria clínica significativa após proctocolectomia.⁹² No segundo caso,⁹³ a NTIGG surgiu durante o tratamento com aminosalicilatos e Unal et al.¹²⁷ reportam a ocorrência de NTI granulomatosa 12 meses após descontinuação do fármaco. Em todos eles a descontinuação do aminosalicilato foi seguida pelo tratamento com corticóides, com algum benefício observado apenas no último caso.

Izzedine et al. reportam 4 casos de NTI com envolvimento glomerular na DC sem exposição a aminosalicilatos, dos quais 3 progrediram para doença renal crónica terminal, tendo um realizado transplante renal.⁹⁴ Todos foram tratados com prednisona e tiveram recorrência da doença intestinal com agravamento da função renal aquando da diminuição da dose ou da suspensão do fármaco, não tendo efectuado tratamento com fármacos biológicos. O doente submetido a transplante teve deteiorização da função renal durante uma exacerbação da doença, destacando o rim como alvo extra-intestinal da DC.

Marcus et al. reportam o primeiro caso de NTIGG na DC pediátrica, numa adolescente sem exposição prévia a aminosalicilatos.⁹⁵ Apesar de ter sido obtido o controlo da doença intestinal não houve descida dos valores de creatinina sérica com a corticoterapia nem com o Infliximab®, tendo-se esta mantido estável (2.1mg/dL após 1 ano).⁹⁵ No entanto, recentemente, Saha et al. relataram o caso de um adolescente com NTI granulomatosa no qual houve melhoria da função renal com a prednisona e

com Infliximab® que, apesar de não normalizar, resultou em estabilização da creatinina sérica.⁸⁷

Dependendo da causa, a NTI tem um prognóstico variável.^{91,95} Quando associada aos aminosalicilatos, a descontinuação do fármaco resulta numa melhoria da função renal em 78% dos doentes, mas após 10 meses de follow-up 61% dos doentes têm doença renal crónica (DRC) e 13% apresentam DRC terminal.¹³⁰

Existem menos dados no que diz respeito à NTIGG na DC. Os casos descritos sugerem que a insuficiência renal persiste apesar de uma resposta inicial à corticoterapia, e o Infliximab® não parece alterar o curso da lesão renal nestes doentes. O tratamento com anti-TNF alfa já demonstrou algum efeito benéfico no tratamento de manifestações extraintestinais.¹³¹ No entanto os doentes podem não responder ao tratamento com anti-TNF alfa uma vez que este não é o único mediador inflamatório da DC.⁸⁷ Outros aspectos que influenciam a resposta incluem o grau de atrofia tubular antes do início do tratamento, a duração do tratamento e os efeitos pré-renais que a hipovolémia pode provocar aquando exacerbação da doença intestinal.⁸⁷

Antes de considerar o início de terapia de substituição renal para a NTIGG na DC, pode ser considerado o uso de anti-TNF alfa em doentes que não respondam aos corticóides nem à azatioprina.⁸⁷ O uso de Infliximab® deve no entanto ser efectuado com precaução, tendo em conta os possíveis efeitos adversos.

Concluindo, existem cada vez mais relatos de adultos e crianças com diagnóstico de nefrite túbulo-intersticial, com componente glomerular e/ou granulomatoso, atribuída à DC mas a ideia de que a NTI está predominantemente associada ao uso de aminosalicilatos ainda está muito enraizada e pode levar a subdiagnosticar esta situação. Este caso clínico realça a importância do reconhecimento da NTIGG como manifestação extra-intestinal da DC, possibilitando o diagnóstico precoce desta situação e a adopção de medidas que minimizem a deteiorização da função renal, devendo esta ser monitorizada independentemente do tratamento com aminosalicilatos.^{91,95,96}

Apesar de serem necessários mais casos descritos e com um maior período de seguimento para um melhor conhecimento do prognóstico desta manifestação renal, a literatura existente sugere que a NTIGG é uma complicação rara e potencialmente grave da DC.

Bibliografia

1. R Hansen, FL Cameron, GL Hold, et al. Inflammatory bowel disease. *Paediatrics and Child Health*. 2010;20(10):473-478.
2. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4819-31.
3. Baldassano RN, Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999 Jun;28(2):445-58.
4. Levine A. Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? *Dig Dis*. 2009;27(3):212-4.
5. Loftus EV Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Jan;16(1):51-60.
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-697.
7. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100:143-9.
8. Armitage EL, Aldhous MC, Anderson N, et al. Incidence of juvenile-onset Crohn disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology* 2004;127:1051-7.
9. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-17.
10. Johnston RD, Logan RF. What is the peak age for onset of IBD? *Inflammatory Bowel Disease*. 2008;14 Suppl 2:S4-5.
11. Pappa HM, Semrin G, Walker TR, Grand RJ. Pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004 Jul;20(4):333-40.
12. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, et al. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jul;57(1):29-34.
13. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, et al. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(4):446-56.
14. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR. The epidemiology of paediatric inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 1996;74:460.
15. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. Jan;17(1):423-39.
16. A Sawczenko, B Sandhu. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003 Nov; 88(11): 995-1000.
17. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146(1):35-40.
18. Paul T, Birnbaum A, Pal D, Pittman N, Ceballos C, LeLeiko N, Benkov K. Distinct Phenotype of Early Childhood Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:583-586.
19. Gryboski JD. Crohn disease in children 10 years old and younger: comparison with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(2):174-82.
20. Kugathasan S, Baldassano RN, Bradfield JP, et al. Loci on 20q13 and 21q22 are associated with pediatric-onset inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2008 Oct;40(10):1211-5.
21. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al, and the IBSEN study group. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *J Crohn's Colitis* 2009; 3: 92-99.

22. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991 Jan 10;324(2):84-8.
23. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, et al. Clustering in time of familial IBD separates ulcerative colitis from Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Dec;15(12):1867-74.
24. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 968–76.
25. Ng SC, Woodrow S, Patel N, Subhani J, Harbord M. Role of genetic and environmental factors in British twins with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 725–36.
26. Acheson Ed. The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish relogion. *Gut*. 1960;1:291-3.
27. Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. 1993 Apr;34(4):517-24.
28. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. New York, NY:McGrawHill;2015.
29. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):603-6.
30. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):867-74.
31. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR., et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006 Dec 1;314(5804):1461-3.
32. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007 May;39(5):596-604.
33. Uhlig, Holm H. et al. The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease *Gastroenterology*. 2014;147(5):990-1007.e3.
34. Park JH, Wacholder S, Gail MH, et al. Estimation of effect size distribution from genome-wide association studies and implications for future discoveries. *Nat Genet* 2010; 42: 570–75.
35. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399.
36. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;98(5 Pt 1):1123.
37. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462.
38. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, et al, Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):2113-6.
39. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:277–86.
40. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001;344:808.
41. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn disease. *Gastroenterology* 2003;124:40–6.
42. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 563–73.
43. Davis MK. Breastfeeding and chronic disease in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:125.
44. Klement E, Cohen RV, Boxman J, et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(5):1342-1352.

45. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, Gilmour WH, Satsangi J, Wilson DC. Systematic review: the role of breastfeeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009; 155: 421–26.
46. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588–94.
47. Gradel KO, Nielsen HL, Schønheyder HC, et al. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009;137(2):495.
48. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130:e794.
49. Ungaro R, Bernstein CN, Gearry R, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728.
50. Feller M, Huwiler K, Stephan R, et al. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(9):607.
51. Montgomery SM, Morris DL, Pounder RE, Wakefield AJ. Paramyxovirus infections in childhood and subsequent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1999;116(4):796.
52. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet*. 1995;345(8957):1071.
53. Haga Y, Funakoshi O, Kuroe K, et al. Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Gut*. 1996;38(2):211.
54. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155(3):354.
55. Kvasnovsky CL, Aujla U, Bjarnason I. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and exacerbations of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Mar;50(3):255-63.
56. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Aug;62(8):1153-9.
57. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut* 2011; 60: 631–37.
58. Moussata D, Goetz M, Gloeckner A, et al. Confocal laser endomicroscopy is a new imaging modality for recognition of intramucosal bacteria in inflammatory bowel disease in vivo. *Gut* 2011; 60: 26–33.
59. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Aug;127(2):412-21.
60. Nadeem O, Kaakoush, Andrew S. Day, Karina D. Huinao, et al. Microbial Dysbiosis in Pediatric Patients with Crohn's Disease. *J Clin Microbiol*. 2012 Oct; 50(10): 3258–3266.
61. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180(6):2359.
62. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jul;3(7):390-407.
63. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(3):514-521.
64. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Jul 26;448(7152):427-34.
65. DC Baumgart, WJ Sandborn. Crohn's Disease. *Lancet*. 2012;380:1590-1605.
66. JN Glickman. Pathology of inflammatory bowel disease in children. *Current Diagnostic Pathology* (2005) 11, 117–124.

67. A. Levine, A. Griffiths, J. Markowitz et al., "Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 17, no. 6, pp. 1314–1321, 2011.
68. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991 May;12(4):439-47.
69. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN. Inflammatory bowel disease in early childhood and adolescence: special considerations. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:967-995,viii.
70. Diefenbach KA, Breuer CK. Pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3204-3212.
71. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008;14:413-420.
72. Neera Gupta, Alan G. Bostrom, Barbara S. Kirschner, et al. Presentation and Disease Course in Early- Compared to Later-Onset Pediatric Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 Aug; 103(8): 2092–2098.
73. Keljo DJ, Markowitz J, Langton C, et al. Course and treatment of perianal disease in children newly diagnosed with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Mar;15(3):383-7.
74. Booth IW. The nutritional consequences of gastrointestinal disease in adolescence. *Acta Paediatr Scand Suppl*. 1991;373:91-102.
75. Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, et al. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology*. 1993 Sep;105(3):681-91.
76. Kim SC, Ferry GD. Inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent patients: clinical, therapeutic, and psychosocial considerations. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1550-60.
77. Seidman E, Leleiko N, Ament M, et al. Nutritional issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:424-438.
78. Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S, et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:885-913.
79. Folashade JA, Melvin HB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):124-133.
80. Mackner LM, Crandall WV, Szigethy EM. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Mar;12(3):239-44.
81. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1976 Sep;55(5):401-12.
82. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Grueso MJ, Carrobes JM, Martínez-Potenciano JL. *Rev Esp Enferm Dig*. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. 2006;98(7):510-7.
83. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):63-8.
84. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2001;7(4):235-241.
85. Dotson JL, Hyams JS, Markowitz J. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Their Relation to Disease Type and Severity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Aug;51(2):140-5.
86. Cuffari C. Diagnostic considerations in pediatric inflammatory bowel disease management. *Gastroenterology & Hepatology*. 2009;5(11):775-783.
87. Saha M, Tarek H, Sagar V, Abraham P. Role of tumor necrosis factor inhibitor in granulomatous interstitial nephritis secondary to Crohn's disease. *International Urology and Nephrology*. 2014;46(1):229-233.

88. Wilcox GM, Aretz HT, Roy MA, Roche JK. Glomerulonephritis associated with inflammatory bowel disease. Report of a patient with chronic ulcerative colitis, sclerosing cholangitis, and acute glomerulonephritis. *Gastroenterology*. 1990 Mar;98(3):786-91.
89. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992 Sep;71(5):261-70.
90. Co ML, Gorospe EC. Pediatric case of mesalazine-induced interstitial nephritis with literature review. *Pediatr Int*. 2013 Jun;55(3):385-7.
91. Waters AM, Zachos M, Herzenberg AM, Harvey E, Rosenblum ND. Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(12):693-697.
92. Archimandritis AJ and Weetch MS (1993) Kidney granuloma in Crohn's disease. *BMJ* 307: 540–541.
93. Baumer P, Brocard JF, Kohn W, et al. Severe chronic interstitial nephritis associated with Crohn's disease, but not with mesalazine? *Gastroenterol Clin Biol*. 1999 Dec;23(12):1400-2.
94. Izzedine H et al. (2002) Primary chronic interstitial nephritis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 123: 1436–1440.
95. Marcus SB, Brown JB, Melin-Aldana H, Strole JA. Tubulointerstitial nephritis: an extraintestinal manifestation of Crohn disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(3):338–341.
96. Colvin RB, Traum AZ, Taheri D, et al. Granulomatous Interstitial Nephritis as a Manifestation of Crohn Disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:125–127.
97. Hall AK, Kohan DE, Lowichik A, et al. Granulomatous interstitial nephritis in a patient with Crohn's disease. *Dialysis & Transplantation*, Volume 40, pp 172-173.
98. Mahmood A, Poller DN, Ramage JK. Are renal microgranulomas related to inflammatory tubular destruction? *J Clin Pathol* 2004;57:551–552.
99. Mack DR, Langton C, Markowitz J, et al. Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2007 Jun;119(6):1113-9.
100. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Archives of Disease in Childhood*. 1995;73(4):354-355.
101. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1998 Oct;115(4):822-9.
102. Amre DK, Lu SE, Costea F, Seidman EG. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):645-52.
103. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, et al. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Apr;40(4):450-5.
104. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jun;107(6):941-9.
105. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis-The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41:1-7.
106. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Colitis Foundation of America, Bousvaros A, et al. Differentiating ulcerative colitis from crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohns and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:653-674.
107. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 Jun;58(6):795-806.

108. Rubio CA, Orrego A, Nesi G, et al. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol* 2007;60:1268–72.
109. Nayar M, Rhodes JM. Management of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J*. 2004;80:206-213.
110. Alison M, Kheniche A, Azoulay R, et al. Ultrasonography of Crohn disease in children. *Pediatr Radiol*. 2007 Nov;37(11):1071-82.
111. Scotiniotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 391-421, ix.
112. FM Ruemmele, G Veres, KL Kolho, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* (2014) 8, 1179–1207.
113. Lin MV, Blonski W, Lichtenstein GR. What is the optimal therapy for Crohn's disease: step-up or top-down? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;4(2):167-80.
114. Iacucci M, Ghosh S. Looking beyond symptom relief: evolution of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2011;4(2):129-143.
115. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;4(6):744-53.
116. Berni Canani R, Terrin G, Borrelli O, et al. Short- and long-term therapeutic efficacy of nutritional therapy and corticosteroids in paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2006 Jun;38(6):381-7.
117. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000 Jul;31(1):8-15.
118. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2012;18(41):5862-5869.
119. Arnaud-Pigneur, Benedicte et al. T1161 Is Pediatric-Onset Crohn's Disease More Severe? *Gastroenterology*. 2008;134(4):A-497.
120. Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):953-61.
121. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):244-50.
122. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1106-13.
123. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012 Aug;46(7):581-9.
124. Bijol V, Mendez GP, Nose V, Rennke HG. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(1):57–63.
125. Polci R, Mangeri M, Faggiani R, Cristi E, Ranalli TV, Feriozzi S. Granulomatous Interstitial Nephritis in a patient with Crohn's disease. *Renal Failure*. 2012;34(9):1156-1159.
126. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 May;13(5):629-38.
127. Unal A, Sipahioglu MH, Akgun H, et al. Crohn's disease complicated by granulomatous interstitial nephritis, choroidal neovascularization, and central retinal vein occlusion. *Intern Med*. 2008;47(2):103–107.
128. Armaly Z, Haj S, Bowirrat A, et al. Acute kidney injury following isotretinoin treatment. *The American Journal of Case Reports*. 2013;14:554-556.
129. Winterbauer RH, Lammert J, Selland M, Wu R, Corley D, Springmeyer SC. Bronchoalveolar lavage cell populations in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest*. 1993 Aug;104(2):352-61.
130. Arend LJ and Springate JE (2004) Interstitial nephritis from mesalazine: case report and literature review. *Pediatr Nephrol* 19: 550–553

131. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359, 1541–1549 (2002).

Tabelas em anexo

Tabela 1 - Comparação entre as classificações de Montreal e Paris para a doença de Crohn⁷⁵

	Classificação de Montreal	Classificação de Paris
Idade no diagnóstico	A1: inferior a 17 anos A2: entre 17 e 40 anos A3: superior a 40 anos	A1a: até aos 10 anos A1b: entre 10 e 17 anos A2: entre 17 e 40 anos A3: superior a 40 anos
Localização	L1: íleon terminal / doença limitada ao ceco L2: cólica L3: ileocólica L4*: doença isolada do trato GI superior	L1: terço distal do íleon / doença limitada ao ceco L2: cólica L3: ileocólica L4a: doença alta proximal ao ligamento de Treitz* L4b: doença alta distal ao ligamento de Treitz e proximal ao terço distal do íleon*
Comportamento	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante p: modificador de doença perianal	B1: não estenosante e não penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: doença estenosante e penetrante, concomitantes ou em diferentes períodos p: modificador de doença perianal
Crescimento	—	G0: sem evidência de atraso de crescimento G1: atraso de crescimento

* Nas duas classificações, o L4 e o L4a/L4b podem coexistir com o L1, L2 ou L3.

Tabela 2 - Índice de Actividade da Doença de Crohn Pediátrica (PCDAI)⁷⁸

		Valor	Subtotal
Dor abdominal	Sem dor	0	
	Leve, não interfere nas AVD	5	
	Moderada/grave, interfere nas AVD	10	
Evacuações/dia	0-1 líquida, sem sangue	0	
	<2 semi-formadas + pouco sangue ou 2-5 líquidas	5	
	>6 líquidas com sangue ou diarreia nocturna	10	
Estado geral	Bom, sem limitações das actividades	0	
	Regular, alguma dificuldade nas actividades	5	
	Péssimo, frequente limitação das actividades	10	
Peso	Ganho ou manutenção de peso	0	
	Perda de peso <10%	5	
	Perda de peso >10%	10	
Estatura (no diagnóstico)	<1 decréscimo a partir do percentil anterior	0	
	<1 a <2 decréscimo de percentil anterior	5	
	Diminuição ≥2 canais de percentil anterior	10	
Velocidade de crescimento	<-1 desvio padrão	0	
	-1 a <-2 desvio padrão	5	
	>-2 desvio padrão	10	
Abdómen	Sem massa	0	
	Massa sem contornos definidos	5	
	Massa com contornos definidos	10	
Doença peri-rectal	Nenhum	0	
	1 fístula indolente, pouca drenagem, não sensíveis	5	
	Fístula activa, drenagem, sensibilidade ou abscesso	10	
Extraintestinal	Nenhuma	0	
	1 manifestação	5	
	2 ou mais manifestações	10	

Hematócrito (%) M: masculino F: feminino	M/F 6-10 anos: ≥ 33	0	
	M 11-14 anos: ≥ 35	0	
	M15-19 anos: ≥ 37	0	
	F 11-19 anos: ≥ 34	0	
	M/F 6-10 anos: 28-32	2,5	
	M 11-14 anos: 30-34	2,5	
	M15-19 anos: 32-36	2,5	
	F 11-19 anos: 29-33	2,5	
	M/F 6-10 anos: < 28	5	
	M 11-14 anos: < 30	5	
	M15-19 anos: < 32	5	
	F 11-19 anos: < 29	5	
Velocidade de sedimentação	< 20	0	
	20-50	2,5	
	> 50	5	
Albumina	≥ 35	0	
	31-34	5	
	≤ 30	10	
Classificação da doença	Doença em remissão	0-10	
	Doença leve	10-30	
	Doença moderada a grave	> 30	